

ESSAI DE TRANSFERT
DE LA GLOMÉRULONÉPHRITE
DITE " NÉPHROTOXIQUE " AU MOYEN
DE L'EXSUDAT PÉRITONÉAL ASEPTIQUE
ET DU BROyat DE RATE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN-MICHEL QUINODOZ

D'ÉVOLÈNE

1963

THÈSE N° 2898

PARIS
EXPANSION
— ÉDITEUR —

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545903_0032

ESSAI DE TRANSFERT
DE LA GLOMÉRULONÉPHRITE
DITE " NÉPHROTOXIQUE " AU MOYEN
DE L'EXSUDAT PÉRITONÉAL ASEPTIQUE
ET DU BROyat DE RATE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN-MICHEL QUINODOZ

D'ÉVOLÈNE

THÈSE N° 2898



PARIS
EXPANSION
— ÉDITEUR —

1964

La Faculté de médecine, sur le préavis de M. le professeur Eric MARTIN, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 19 juillet 1963

Le doyen :

Jean-Jacques MOZER

Thèse n° 2898



Nos remerciements vont au professeur Eric MARTIN, directeur de la Policlinique de médecine de l'Université de Genève, ainsi qu'au professeur E. F. PFEIFFER, de la première Clinique médicale de l'Université de Francfort-sur-le-Main. Le professeur MARTIN a accepté d'assumer la direction de cette thèse présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève pour l'obtention du grade de docteur en médecine. C'est à Francfort-sur-le-Main dans les laboratoires et sous la direction scientifique du professeur PFEIFFER — auprès duquel nous avons été introduits par le professeur MARTIN — que la partie expérimentale de ce travail a été accomplie. Nos remerciements vont également au docteur SCHÖFFLING, à Mlle LINNENKOHL, au docteur FEDERLIN, ainsi qu'au docteur MÜLLER-RUCHHOLTZ pour leur précieuse collaboration.

ESSAI DE TRANSFERT DE LA GLOMÉRULONÉPHRITE DITE "NÉPHROTOXIQUE" AU MOYEN DE L'EXSUDAT PÉRITONÉAL ASEPTIQUE ET DU BROyat DE RATE

J.-M. QUINODOZ

INTRODUCTION

LES expériences de Pfeiffer (36, 37) ont démontré que, chez le rat, la glomérulonéphrite dite « néphrotoxique » pouvait être transmise d'un animal néphritique à un animal sain par union en parabiose. Ces expériences ont été réalisées chez des rats consanguins, donc immunologiquement tolérants, de sorte que la glomérulonéphrite transmise à l'animal sain est bien spécifiquement due à son union en parabiose avec un animal néphritique (37). Afin d'exclure l'intervention des anticorps anti-rein hétérologues (globulines de lapin) injectés au premier animal, la parabiose a été différée de 28 à 71 jours après l'injection de sérum néphrotoxique (38) : tandis que le premier animal présentait des lésions de glomérulonéphrite *chronique*, on retrouvait chez son partenaire des lésions de glomérulonéphrite *aiguë* ou *subaiguë* (44, 45). Nous savons qu'après un intervalle de temps aussi prolongé le sérum néphrotoxique hétérologue n'est pas responsable du transfert puisque, grâce à l'immuno-électrophorèse, on a constaté que ce sérum disparaissait extrêmement rapidement de la circulation (4). En outre, par la technique de Coons (utilisant des globulines de mouton anti-lapin marquées à l'isiothiocyanate fluorescent) on a pu vérifier que la fluorescence se limite exclusivement aux reins du partenaire ayant reçu l'injection de sérum néphrotoxique, les reins des partenaires primitivement sains n'en présentant pas (40), expérience confirmée par Lange et coll. (18). Le transfert de l'affection lors de la parabiose n'est ainsi pas le fait d'anticorps hétérologues subsistant dans la circulation après l'injection de sérum néphrotoxique.

Dans le but de déterminer si un facteur cellulaire circulant était responsable du transfert de cette allergie expérimentale, nous avons tenté de reproduire les lésions de la glomérulonéphrite dite « néphrotoxique » par transfert passif de cellules sensibilisées, selon le mode des réactions immunologiques tardives.

Ces expériences ont été inspirées par les résultats positifs obtenus dans l'étude du prototype de ces allergies expérimentales, l'encéphalomyélite expérimentale

allergique. On sait en effet que Lipton et Freund (22) avaient réussi en 1953 à transférer une encéphalomyélite chez des rats normaux rendus immunologiquement tolérants et placés en parabiose avec des animaux inoculés, et que plus tard les lésions cliniques et histologiques de la même affection ont pu être reproduites par Paterson (33) par transfert passif de cellules lymphocytaires provenant de rats sensibilisés.

Parmi les possibilités susceptibles de réaliser ce transfert cellulaire passif chez le rat — dans le cadre de la glomérulonéphrite dite « néphrotoxique » — nous avons choisi l'utilisation de l'exsudat péritonéal aseptique et du broyat de rate, selon la méthode introduite par Chase (3).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Animaux : des Rattes « Albino-Wistar » (souche de Wistar-Köln) de race génétiquement pure et croisée entre frères et sœurs depuis plus de 70 générations ont été utilisées dans nos expériences de transfert entre animaux immunologiquement tolérants. Poids : entre 120 et 150 g.

I. — INDUCTION DE LA GLOMÉRULONÉPHRITE DITE « NÉPHROTOXIQUE ».

Le sérum néphrotoxique a été obtenu chez le lapin selon la technique de Masugli (25) et Smadel (46), avec certaines modifications décrites par Pfeiffer, Schöffling, Bruch et Spielmann (35). Le sérum néphrotoxique de lapin ainsi obtenu, renfermant les anticorps anti-rein de rat, a été injecté au rat donneur en une dose unique de 0,4 à 0,8 ml par voie intra-veineuse (veine caudale). Les lésions rénales ont été vérifiées histologiquement en fin d'expérience et classées selon le degré de gravité (17) :

degré 0 : aucune modification des glomérules ou des tubes rénaux ;

- + : légère tuméfaction des cellules glomérulaires par places ; pas de prolifération cellulaire ou d'accolement des anses glomérulaires ; membranes basales intactes ;
- ++ : glomérulonéphrite intracapillaire avec épaississement des membranes basales, légère tuméfaction et prolifération importante des cellules endothéliales ; présence d'inclusions hyalines dans les tubes principaux ;
- +++ : importante glomérulonéphrite intracapillaire avec forte tuméfaction et prolifération des cellules endothéliales et épithéliales glomérulaires ; accolement des anses glomérulaires ; gouttelettes de sécrétion hyaline dans les cellules épithéliales tubulaires,

II. — TRANSFERT DE L'EXSUDAT PÉRITONÉAL ASEPTIQUE.

Nous désirions obtenir un exsudat constitué avant tout de lymphocytes. Aussi, dans un premier temps, avons-nous établi la répartition cellulaire de l'exsudat péritonéal en fonction du temps écoulé depuis l'injection de l'agent irritant. Ce n'est qu'après avoir déterminé l'intervalle de temps nécessaire pour obtenir un exsudat péritonéal riche en cellules mononucléées que nous avons injecté cet exsudat aux animaux récepteurs.

1°) Détermination de la répartition cellulaire de l'exsudat en fonction du temps.

Cette expérience a été réalisée chez 26 animaux qui reçurent une injection intrapéritonéale de 5 ml de paraffine dans des conditions d'asepsie parfaite. Les animaux ont ensuite été sacrifiés et saignés à des intervalles de temps croissants, allant de 2 à 17 jours après l'injection de paraffine. Après avoir incisé la paroi abdominale tout le liquide libre présent dans la cavité péritonéale a été récolté au moyen d'une pipette. Un échantillon a été centrifugé pour concentrer les cellules et le culot utilisé à l'établissement de frottis sur lame en vue du compte différentiel des cellules (coloration Giemsa). Chaque répartition cellulaire a été effectuée sur la base de 2.000 cellules au minimum.

2°) Transfert de l'exsudat péritonéal.

Nous basant sur les résultats obtenus dans les expériences qui précèdent, nous avons procédé au prélèvement de l'exsudat péritonéal après un laps de temps d'au moins 10 jours, sans refaire de nouvelle répartition cellulaire pour chaque transfert. Les animaux donneurs ont été divisés en deux séries, A et B.

On a injecté à chaque animal de la série A (5 animaux) 0,4 ml de sérum néphrotoxique par voie intra-veineuse. Puis 8 jours plus tard on a introduit aseptiquement à l'aide d'une seringue 5 ml de paraffine dans la cavité péritonéale. Les animaux de cette série furent sacrifiés 18 jours après l'injection de paraffine et l'exsudat péritonéal récolté. Les animaux de la série B (12 animaux) ont reçu 0,5 ml de sérum néphrotoxique par voie intraveineuse, puis 9 jours plus tard 5 ml de paraffine intra-péritonéale. Ils ont été sacrifiés 19 jours après l'injection de paraffine et l'exsudat péritonéal fut alors récolté.

Pour récolter l'exsudat péritonéal on a incisé la paroi abdominale des animaux sacrifiés et la cavité péritonéale a été lavée à plusieurs reprises avec une solution de Ringer et une solution physiologique stériles. La suspension cellulaire obtenue a été centrifugée et le surnageant, constitué par la paraffine et les solutions de rinçage, aspiré à la pompe à eau. Le culot de centrifugation a été ensuite repris en solution physiologique et 5 ml de suspension aspirés dans une seringue.

Les suspensions cellulaires (*) ainsi obtenues pour chaque animal néphritique ont été ensuite réparties en cinq échantillons et injectées aux animaux récepteurs sains. Chez deux animaux par voie intraveineuse (rats n° 775 et 777) et chez trois animaux par voie intrapéritonéale (rats n° 600, 592 et 771). Les deux animaux récepteurs auxquels furent injectés les exsudats provenant de la série A subirent une néphrectomie unilatérale le 23^e jour et furent sacrifiés le 54^e jour et leur second rein extirpé. Les trois animaux récepteurs auxquels furent injectés les exsudats des animaux de la série B furent sacrifiés le 20^e jour et les deux reins extirpés ensemble. En fin d'expérience les reins de tous les animaux, tant donneurs que récepteurs, ont été examinés histologiquement et la lésion classée suivant les critères indiqués précédemment.

III. — TRANSFERT DU BROyat DE RATE.

Les neuf animaux donneurs reçurent préalablement une injection de 0,8 ml de sérum néphrotoxique par voie intraveineuse (veine caudale) et furent sacrifiés 11 jours après l'injection et leurs reins extirpés ensemble. On procéda à une splénectomie et les rates furent écrasées au mortier puis reprises dans 5 ml de sérum physiologique. Les suspensions ainsi obtenues ont été réunies en deux échantillons et administrées à deux séries de 5 et 7 animaux sains par voie intrapéritonéale. Les animaux récepteurs ont été sacrifiés 13 jours après l'injection du broyat de rate et leurs reins extirpés ensemble en vue de l'examen histologique.

(*) Environ 50 à 60 millions de cellules ont été obtenues pour chaque animal néphritique et 100 à 300 millions de cellules provenant de plusieurs animaux donneurs injectées à chaque animal récepteur.

RÉSULTATS

A) MODIFICATION DE LA RÉPARTITION CELLULAIRE DE L'EXSUDAT PÉRITONÉAL CHEZ LE RAT EN FONCTION DU TEMPS ÉCOULÉ APRÈS L'INJECTION DE PARAFFINE.

La figure 1 tirée des tableaux I et II résume l'effet sur la répartition cellulaire d'une injection intrapéritonéale de 5 ml de paraffine chez 26 rats, sacrifiés entre 2 et 17 jours après l'injection de paraffine. Les types de cellules rencontrés dans le liquide péritonéal normal du rat sont les lymphocytes, monocytes, éosinophiles, plasmocytes et occasionnels neutrophiles [Fruhmann (9)]. Nous avons groupé les lymphocytes et les monocytes sous la même dénomination de « mononucléaires » car, chez le rat stimulé, l'abondance des formes de transition rend toute différenciation impossible [Fruhmann (9)]. Nous avons laissé de côté les rares plasmocytes. Notons que chez le rat normal la cavité péritonéale de l'animal non stimulé contient peu ou pas de neutrophiles. Alors que du 2^e au 6^e jour nous avions récolté une moyenne de 33 % de mononucléaires, ce pourcentage devint nettement plus important à partir du dixième jour, où les mononucléaires atteignirent une moyenne de 81 % pour la période du dixième au dix-septième jour. Dans le même temps, le taux des éosinophiles passa de 63 % à 18 % et le taux des neutrophiles de 3,7 % à 0,4 %. Au vu de ces résultats nous avons récolté l'exsudat péritonéal les 18^e et 19^e jours après l'injection intrapéritonéale de paraffine.

B) TRANSFERT DE L'EXSUDAT PÉRITONÉAL (fig. 2).

L'examen histologique des reins des animaux rendus néphritiques par injection de sérum néphrotoxique a révélé des lésions morphologiques importantes (degré +++ pour la plupart) chez les animaux donneurs des séries A et B.

Par contre l'examen histologique des reins provenant des animaux récepteurs primitivement sains — sacrifiés à des intervalles de temps différents — n'a révélé dans aucun cas de lésion pathologique. Le transfert de la glomérulonéphrite du rat donneur au moyen de l'exsudat péritonéal aseptique ne s'est donc pas produit, les reins de l'animal récepteur primitivement sain étant parfaitement indemnes.

C) TRANSFERT DU BROyat DE RATE (fig. 3).

L'examen histologique des reins des animaux donneurs rendus néphritiques par injection de sérum néphrotoxique a révélé des lésions importantes de glomérulo-néphrite, quoique à un degré légèrement moindre que dans l'expérience précédente. Par contre l'examen histologique des reins des animaux récepteurs primitivement sains est resté parfaitement négatif, aucune lésion pathologique n'a été décelable à l'exception d'un léger degré de néphrose chez un seul animal (836). Le transfert de la glomérulonéphrite du rat donneur par l'intermédiaire du broyat de rate ne s'est donc pas non plus produit.

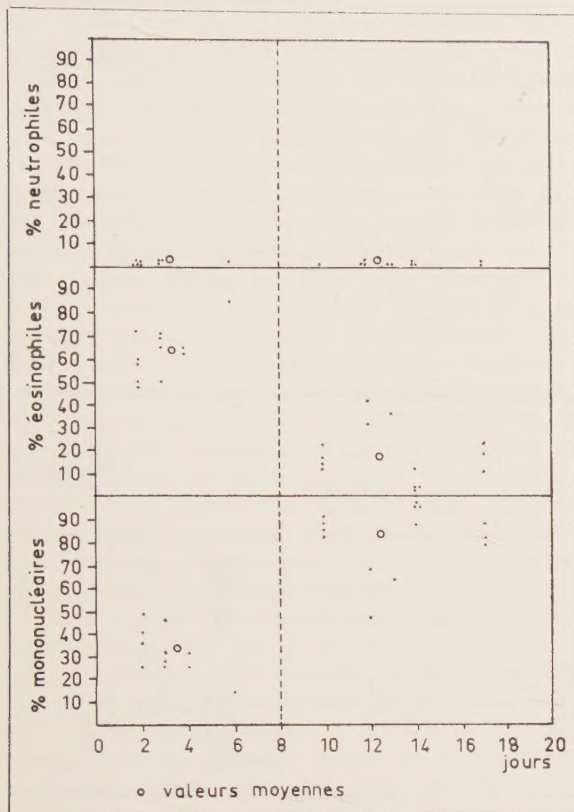


Fig. 1. — Répartition cellulaire de l'exsudat péritonéal chez le rat en fonction du temps écoulé après l'injection intrapéritonéale de 5 ml de paraffine. Expérience réalisée chez 26 animaux, chaque répartition cellulaire ayant été effectuée sur la base de 2.000 cellules.

DISCUSSION

Le succès des expériences de Pfeiffer (36, 37) qui réussit le transfert de la glomérulonéphrite dite « néphrotoxique » d'un animal rendu néphritique à un animal sain par union en parabiose — confirmées par Lange et coll (18) — a permis d'intéressants développements dans le cadre d'une hypothèse auto-immunologique de cette allergie expérimentale. Dans un premier temps, on a pu exclure l'action pathogène des anticorps anti-rein hétérologues (globulines de lapin) qui ne sont pas responsables des lésions apparues chez le second partenaire primitivement sain (4, 38, 40). On doit donc admettre avec Pfeiffer (41) l'existence d'un « Nephritisauslösender Faktor » apparu vraisemblablement secondairement chez le rat affecté de ces lésions expérimentales. Ce facteur passe par les anastomoses capillaires lors de la parabiose — qui réalise un échange transfusionnel continu — et s'attaque aux tissus correspondants du partenaire sain. Ce facteur est donc localisé soit dans le sérum, soit dans les leucocytes. Dans le but de déterminer si un facteur cellulaire circulant était responsable du transfert de cette allergie expérimentale, nous avons tenté de reproduire les lésions de la glomérulonéphrite dite « cytotoxique » par transfert passif de cellules sensibilisées, selon les réactions d'hypersensibilité tardive.

TABLEAU I. — Répartition cellulaire de l'exsudat péritonéal 2 à 6 jours après injection intrapéritonéale de 5 ml de paraffine.

Jours après l'injection	Rat (n°)	Mono-nucléaires	Eosino-philes	Neutro-philes
2	3	41,6	57,8	0,6
2	4	37,5	60,1	1,6
2	5	49,0	48,2	2,8
2	8	37,4	50,6	12,4
2	9	26,2	71,6	2,2
3	1	32,2	65,6	2,2
3	2	28,7	71,2	0,1
3	10	46,0	50,6	3,4
3	11	26,0	70,6	3,4
4	12	26,8	62,2	11,0
4	13	31,6	65,8	2,6
6	14	15,0	83,2	2,0
2 à 6 jours	12 animaux	33,18 %	63,12 %	3,69 %

TABLEAU II. — Répartition cellulaire de l'exsudat péritonéal 10 à 17 jours après injection intrapéritonéale de 5 ml de paraffine.

Jours après l'injection	Rat (n°)	Mono-nucléaires	Eosino-philes	Neutro-philes
10	1	77,9	22,0	0
10	2	88,0	11,9	0
10	3	87,2	12,4	0,4
10	4	82,5	17,1	0,5
12	5	68,0	31,7	0,3
12	6	47,8	51,7	0,4
13	7	63,6	36,2	0,1
14	9	95,6	3,8	0,5
14	10	96,0	4,0	0
14	11	86,9	12,6	0,2
14	12	96,8	2,0	1,2
17	13	81,2	18,5	0,2
17	14	78,8	21,1	0,1
17	15	87,3	10,3	2,3
10 à 17 jours	14 animaux	81,4 %	18,2 %	0,4 %

A côté des réactions immunologiques classiques véhiculées par les anticorps humoraux circulants, d'autres mécanismes non moins importants jouent un rôle dans la genèse de nombreuses réactions immunologiques. Ce sont les réactions d'hypersensibilité tardive, de nature cellulaire, dans lesquelles aucun anticorps humoral circulant n'a été décelé, tout transfert passif de sérum, même provenant de sujets hautement sensibilisés, s'étant avéré inefficace. Cet état semble en relation directe avec l'activité fonctionnelle de cellules circulantes « sensibilisées », probablement les lymphocytes. Des agents comme les rayons X ou la cortisone qui diminuent le nombre de lymphocytes dans le sang, freinent ce type de réaction. Fait fondamental, cette sensibilisation peut être conférée passivement à des sujets normaux par transfert de lymphocytes vivants provenant de donneurs sensibilisés. Des réactions identiques sont reproductibles par injection intraveineuse ou intrapéritonéale de cellules (49). Une importante catégorie de réponses immunologiques possède les propriétés ainsi définies et le transfert cellulaire passif de ce type de réponse a été reproduit avec succès dans le cadre de nombreux systèmes antigéniques, tissulaires et non tissulaires. Chase (3) l'avait démontré pour la première fois en réalisant le transfert de l'allergie tuberculinique chez le cobaye

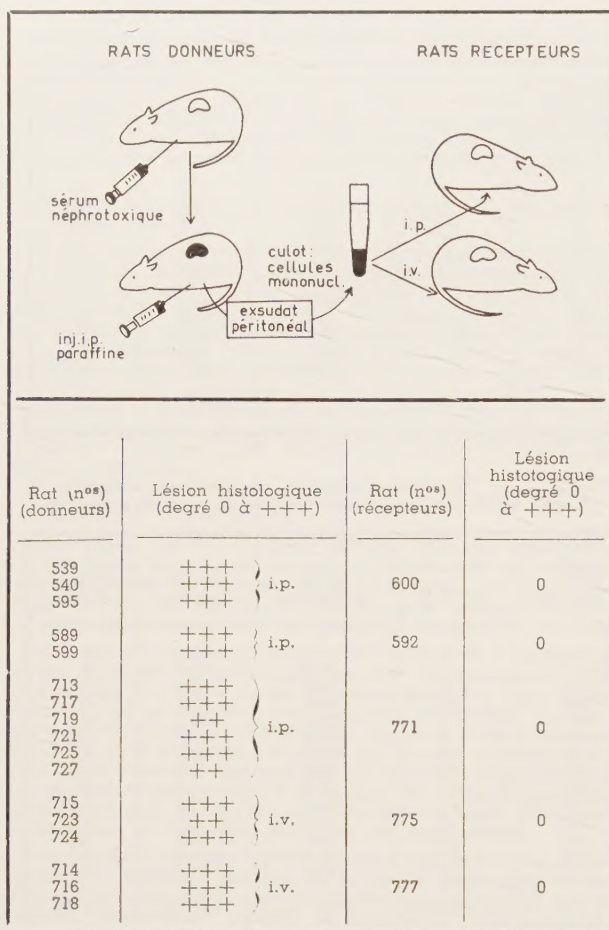


FIG. 2. — Transfert de l'exsudat péritonéal aseptique. En regard de chaque animal représenté par son numéro on trouve le résultat de la lésion histologique rénale, exprimée en degré de 0 à +++ pour les deux reins.
(i.p. = voie intrapéritonéale ; i.v. = voie intraveineuse).

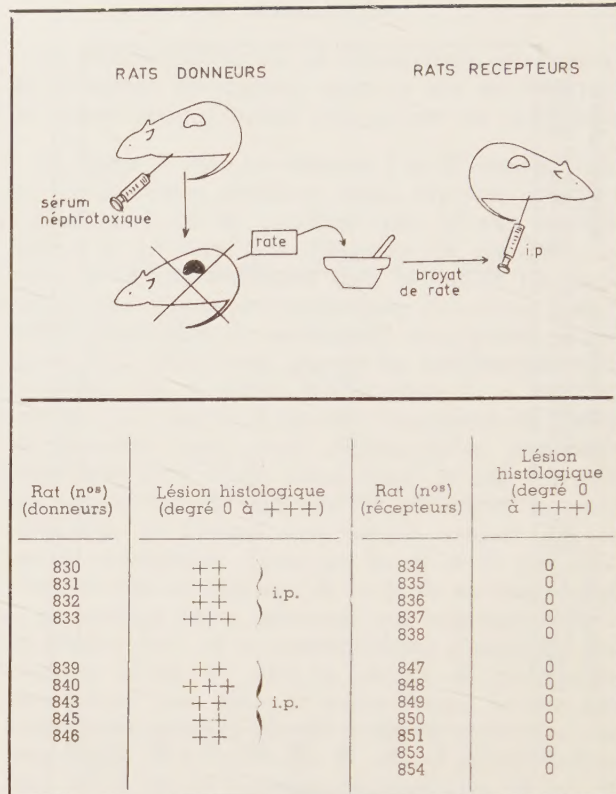


FIG. 3. — Transfert du broyat de rate. En regard de chaque animal représenté par son numéro on trouve le résultat de la lésion histologique rénale, exprimée en degré de 0 à +++ pour les deux reins.
(i.p. = voie intrapéritonéale).

normal par injection de leucocytes isolés à partir d'exsudats péritonéaux, de sang, de rate ou de ganglions lymphatiques appartenant à des cobayes sensibilisés. Appliquant la même méthode à l'homme, Lawrence (19) réussit à transmettre l'allergie tuberculinique en utilisant le sang périphérique comme source de leucocytes. Une quantité relativement faible de leucocytes (environ 0,1 ml) injectée à un sujet adulte est capable de modifier sa capacité générale de réagir au matériel de test d'une manière aussi spécifique que le donneur et cela pour une période relativement prolongée (21). Les observations initiales sur le transfert de l'hypersensibilité bactérienne — dont l'allergie tuberculinique représente le prototype — furent étendues à de nombreux antigènes non tissulaires : antigènes streptococciques (20), viraux (50), transfert de l'allergie de contact à l'égard de nombreuses substances chimiques simples (5, 10, 14).

Il devint bientôt évident qu'une autre catégorie de réponses immunologiques, à l'égard d'antigènes tissulaires cette fois, se rattachait au groupe des réactions immunologiques tardives parmi lesquelles le rejet d'ho-

mogreffes les diverses « auto-allergies » expérimentales ainsi que certaines réponses du type tardif à l'égard de protéines purifiées. Ce sont les expériences fondamentales de Medawar (28, 29) et Brent (2) qui ont permis de considérer définitivement l'immunité de transplantation comme des réactions d'hypersensibilité tardive. Il en est de même des diverses « auto-allergies » expérimentales [revues par Waksman (48)] affectant l'uvée, le cristallin, la myéline du système nerveux central et périphérique, le testicule, la thyroïde et les surrénales, qui sont aisément reproduites chez l'animal par immunisation avec des tissus homologues, hétérologues ou autologues. Il est maintenant démontré que ces entités sont le résultat d'une réaction immunologique à l'égard d'antigènes tissulaires (48).

Ce sont précisément les expériences réalisées avec le prototype de ces allergies expérimentales, l'encéphalomyélite allergique, qui furent le point de départ de notre démarche.

On sait en effet qu'une encéphalomyélite expérimentale peut être aisément reproduite lorsqu'on injecte des doses répétées d'extraits de tissu cérébral accompagnés de l'adjuvant de Freund. Les premières expériences réalisées chez le singe ont été réitérées chez la plupart des animaux de laboratoire, entre autres chez le rat

par Lipton et Freund (22) et Waksman (47). En 1953, Lipton et Freund (23) parvenaient à transmettre cette encéphalomyélite à des rats normaux placés en parabiose avec des animaux inoculés. On a toute raison d'admettre que cette encéphalomyélite représente une réaction disséminée tardive à l'égard d'un antigène myélinique (48). Cependant les premières tentatives de transfert de cette affection avec des cellules d'exsudat péritonéal (13), de rate ou de ganglion (15, 16) ont été dans une certaine mesure un échec (voir revue par Chase, 51). Il fallut les expériences de Paterson (33) qui, le premier, par transfert passif de lymphocytes provenant de rats sensibilisés, réussit à reproduire les lésions cliniques et histologiques de l'encéphalomyélite expérimentale chez le rat par injection intraveineuse de cellules ganglionnaires lymphatiques de rats donneurs sensibilisés, les animaux récepteurs ayant été rendus « tolérants » aux cellules du donneur par injection néonatale. Tout récemment, Hess, Ashworth et Ziff (12) sont parvenus à transmettre une « néphrose auto-allergique » selon la même technique.

Pour exécuter nos expériences dans le cadre de la glomérulonéphrite dite « néphrotoxique » nous avons choisi l'utilisation de l'exsudat péritonéal aseptique et du broyat de rate selon la méthode introduite par Chase (3). Nous avons renoncé à utiliser la perfusion du canal thoracique comme source de lymphocytes (24) pour des raisons techniques avant tout et nous avons préféré des techniques relativement simples capables de fournir la plus grande quantité de cellules. Les procédés pour obtenir des exsudats péritonéaux cellulaires ont été considérés dans une récente revue [Maupin (26)]. Les diverses modifications en vue d'améliorer le contenu cellulaire de l'exsudat ont été purement empiriques et l'étude de la mobilisation des mononucléaires, en particulier chez le rat, a suscité étonnamment peu d'intérêt. D'où, faute de données précises, nous avons dû reprendre une série d'expériences visant à obtenir un exsudat composé essentiellement de cellules mononucléées (lymphocytes et monocytes). D'après les enseignements acquis chez le cobaye et le lapin, nous savions qu'un moyen très simple de modifier la composition de l'exsudat consiste à différer la ponction de quelques jours (26). D'après Fruhmann (9) qui a systématiquement étudié la mobilisation des neutrophiles dans le liquide péritonéal du rat à l'aide de divers agents (solutions salines et endotoxines), on constate un afflux de neutrophiles entre la 5^e et la 20-25^e heure, puis les neutrophiles laissent la place à un afflux de mononucléaires. Malheureusement aucune numération n'a été faite après 25 heures. Par ailleurs la composition de l'exsudat varie avec l'agent irritant injecté dans la cavité péritonéale, les substances pyrogènes étant les plus efficaces dans l'obtention des neutrophiles [Fruhmann (8)], au contraire de substances telles que la paraffine ou les huiles minérales [Harris (11)] qui assurent des récoltes riches en mononucléaires. C'est en tenant compte de ces points que nous avons procédé à une injection de 5 ml de

paraffine intra-péritonéale et effectué des prélèvements différés de plusieurs jours (2 à 17 jours). L'étude de la répartition cellulaire de l'exsudat péritonéal chez le rat nous a révélé deux particularités (voir tableaux I et II, figure 1) : 1°) L'apparition tardive d'une nette prépondérance de mononucléaires. En effet, chez le cobaye Jeter et coll. (14) récoltent déjà 48 heures après l'injection 60 % de lymphocytes, 25 % de monocytes, 14 % de neutrophiles, 1 % d'éosinophiles. Harris (11) récolte dans les mêmes conditions et les mêmes délais une population cellulaire semblable. 2°) La forte proportion d'éosinophilie qui atteint 63 % de moyenne entre 2 et 6 jours pour passer à une moyenne de 18 % après le 10^e jour. Nulle part dans la littérature [revue par Maupin (27)] nous n'avons trouvé mentionné une proportion aussi élevée d'éosinophiles dans l'exsudat péritonéal, à l'exception de Schlecht (1910), cité par Behrens (1) qui obtint des éosinophiles en injectant du sérum étranger dans le péritoine d'animaux de laboratoire. Nous n'avons aucune explication de ces deux phénomènes. Les résultats obtenus chez 26 animaux sont assez significatifs en comparant les deux séries pour qu'on puisse penser qu'il s'agit là d'un mode de réaction particulier au rat lorsqu'on utilise la paraffine comme agent irritant.

L'échec que nous avons enregistré dans notre tentative de transmettre la glomérulonéphrite dite « néphrotoxique » chez le rat en utilisant soit l'exsudat péritonéal aseptique soit le broyat de rate n'exclut en rien la possibilité d'un transfert de cette allergie expérimentale dans d'autres conditions. Les expériences de Lawrence (21) ont en effet montré que le degré de sensibilité réalisé chez le receveur, ainsi que sa durée, dépendent du degré d'hypersensibilité du leucocyte donneur et du volume de leucocytes injecté chez le receveur.

Dans l'intervalle, en réalisant une technique de transfusion continue de plasma ou de leucocytes entre des rats consanguins (30, 31), Pfeiffer, Müller-Ruchholtz et coll. (32, 42, 43) sont parvenus à transmettre les lésions de la glomérulo-néphrite dite « néphrotoxique » à des rats sains par l'intermédiaire de leucocytes du sang périphérique et de lymphocytes extraits du canal thoracique. Les tentatives faites avec des lymphocytes extraits de l'exsudat péritonéal ne parvinrent par contre pas à réaliser le transfert. Donc tout se passe comme si les lymphocytes *circulants* étaient seuls en mesure de transmettre la glomérulo-néphrite contrairement aux cellules ganglionnaires sessiles qui n'en sont apparemment pas capables. Alors qu'au début nous pensions que les cellules inflammatoires n'étaient pas en mesure pour une raison indéterminée de réaliser le transfert, il semble bien maintenant que c'est une spécificité cellulaire qui en est responsable. Ces développements sont intéressants à comparer avec les néphroses produites par l'injection de tissu rénal autologue avec l'adjuvant de Freund ; en effet on a pu transmettre ces néphroses par l'intermédiaire de *cellules ganglionnaires* cette fois.

RÉSUMÉ

On a démontré que, chez le rat consanguin, la glomérulonéphrite dite « néphrotoxique » pouvait être transmise d'un animal néphritique à un animal sain par union en parabiose. Dans le but de déterminer si un facteur cellulaire circulant était responsable du transfert, on a tenté de reproduire cette allergie expérimentale par transfert passif de cellules sensibilisées. Comme source de lymphocytes on a choisi l'utilisation de l'exsudat péritonéal aseptique et du broyat de rate provenant de rats rendus néphritiques par injection de sérum néphrotoxique hétérologue. Les suspensions de cellules des animaux donneurs ont été injectées par voie intrapéritonéale ou intraveineuse à des animaux neufs. Tandis que les reins des animaux donneurs — examinés histologiquement en fin d'expérience — présentaient tous des lésions importantes de glomérulonéphrite, les reins des animaux récepteurs ne révélèrent aucune altération pathologique.

Ce travail contient également une étude de la répartition cellulaire de l'exsudat péritonéal chez le rat après stimulation par 5 ml de paraffine, en fonction du temps écoulé depuis l'injection intrapéritonéale.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEHRENS M., TAUBER M. — Gewinnung einzelner Leukocytenarten des Blutes. I. Basophile Leukocyten. Hoppe Zeyler's. *Z. Physiol. Chem.*, 1952, 289, 63-66.
2. BRENT L. — Transplantation immunity and hypersensitivity in « mechanism of hypersensitivity », Henri Ford Hospital International Symposium march 1958. 1959 Little Brown, Boston, 555-568.
3. CHASE M. W. — The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1945, 59, 134.
4. DITSCHUNEIT H., OHEBSCHALON R., PFEIFFER E. F. — Studien zur « Übertragung » der Masughi-Nephritis der Ratte. V. Die Kinetik der Elimination von Kaninchen-Anti-Rattenglobulin, Kaninchen-gammaglobulin, Humanalbumin und Human-gammaglobulin bei der Ratte. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1961, 134, 148.
5. EPSTEIN W. L., KLIGMAN A. M. — Transfer of allergic contact-type delayed sensitivity in man. *J. Invest. Derm.*, 1957, 28, 291.
6. ESTES F. L., SCHMITH S., GAST J. H. — A method for obtaining polymorphonuclear leukocytes from intraperitoneal exsudates. *Blood*, 1958, 13, 1192-1197.
7. FRUHMANN G. H. — Mobilization of leukocytes into the peritoneal fluid. *Experientia*, 1959, 15, 225.
8. FRUHMANN G. H. — Mobilization of neutrophils into peritoneal fluid following intraperitoneal injection of bacterial endotoxins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1959, 103, 423-425.
9. FRUHMANN G. H. — Neutrophil mobilization into peritoneal fluid. *Blood*, 1960, 16, 1753-1761.
10. GOOD R. A., VARCO R. L., AUST J. B., ZAK S. J. — Transplantation studies in patients with agammaglobulinemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 64, 932.
11. HARRIS T. N., HARRIS S., FARBER M. B. — Transfer of lymph node cells to recipients preinjected with blood leukocytes of donors. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, 95, 26-30.
12. HESS E. V., ASHWORTH C. T., ZIFF M. — Transfer of an autoimmune nephrosis in the rat by means of lymph node cells. *J. Exp. Med.*, 1962, 115, 421-438.
13. HILL K. R. — An investigation into the presence of antibodies and hypersensitivity in the encephalitis produced experimentally by the injection of homologous brain suspensions. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1949, 84, 302-333.
14. JETER W. S., TREMAINE M. M., SEEBOHM P. M. — Passive transfer of delayed hypersensitivity to 2,4-dinitrochlorobenzene in guinea pigs with leukocytic extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 251-253.
15. KABAT E. A., WOLF A., BEZER A. E. — Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in rhesus monkeys. III. *J. Exp. Med.*, 1948, 88, 417-425.
16. KABAT E. A., WOLF A., BEZER A. E. — Experimental studies on acute disseminated encephalomyelitis in the rhesus monkey. *Ann. Allergy*, 1948, 6, 109-130.
17. KRAUS E. — Die Übertragung der akuten und chronischen Masughi-Nephritis der Ratte durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner. Inaug. Dissert. Frankfurt/Main, 1960.
18. LANGE K., WACHSTEIN M., Mc PHERSON St. — Immunological mechanism of transmission of experimental glomerulonephritis in parabiotic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1961, 106, 13.
19. LAWRENCE H. S. — The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, 71, 516.
20. LAWRENCE H. S. — The cellular transfer in humans of delayed cutaneous reactivity to hemolytic streptococci. *J. Immun.*, 1952, 68, 159.
21. LAWRENCE H. S. — The transfer of hypersensitivity of the delayed type in man in « Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states » 1959 edited by H. S. Lawrence Hoeber-Harper, New-York, 279-318.
22. LIPTON M. M., FREUND J. — Encephalomyelitis in the rat following intracutaneous injection of central nervous system tissue with adjuvant. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, 81, 260-261.
23. LIPTON M. M., FREUND J. — The transfer of experimental allergic encephalomyelitis in the rat by means of parabiosis. *J. Immun.*, 1953, 71, 380-384.
24. MANN J. D., HIGGINS G. M. — Lymphocytes in thoracic duct, intestinal and hepatic lymph. *Blood*, 1950, 5, 177-190.
25. MASUGHI M. — Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Erkrankung. *Beitr. path. Anat.*, 1933, 91, 82 : Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. *Beitr. Path. Anat.*, 1934, 92, 429.
26. MAUPIN B. — Techniques de séparation des globules blancs. I. Considérations générales. Sources autres que le sang. *Rev. Hémat. Paris*, 1959, 14, 250-255.
27. MAUPIN B. — Techniques de séparation des globules blancs. III. Technique de séparation sélective des leucocytes sanguins. Applications. *Rev. Hémat.*, 1959, 14, 442-486.
28. MEDAWAR P. B. — General problems of immunity. In « Preservation and transplantation of normal tissues ». 1954, Ciba Foundation Symposium, J. et A. Churchill ed., London, 1-20.
29. MEDAWAR P. B. — Reactions to homologous tissue antigens in relation to hypersensitivity. In « Cellular and humoral aspects of hypersensitive states », 1959, edited by H. S. Lawrence, Hoeber-Harper, New-York, 504-528.
30. MÜLLER RUCHHOLTZ W., DETTWYLER W., PFEIFFER E. F. — Eine Methode zum kontinuierlichen Blutaustausch zwischen Ratten. *Klin. Wschr.*, 1961, 39, 1195.
31. MÜLLER-RUCHHOLTZ W., DETTWYLER W., PFEIFFER E. F. — Kontinuierlicher Blutaustausch zwischen unmarkotisierten Ratten mittels doppelter arterio-venöser Kreuztransfusion. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1962, 135, 368-376.
32. MÜLLER-RUCHHOLTZ W., SCHNEIDER A., SCHMIDT G., RAHLWES G., OSTNER K. H., FEDERLIN K., PFEIFFER E. F. — *Verb. Deutsch. Ges. Inn. Med.*, 1962, 68, 553.
33. PATERSON P. Y. — Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by means of immune lymph cells (Abstr.). *Fed. Proc.*, 1957, 16, 428-429.
34. PFEIFFER E. F. — Die Bedeutung des tierexperimentellen Glomerulonephritis für das Verständnis der menschlichen Nephritispathogenese, 1955, Habil. Schr., Frankfurt/Main.
35. PFEIFFER E. F., SCHÖFFLING K., BRUCH H. E., SPIELMANN. — Masughi-Nephritis und Serumkomplement der Ratte. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1954, 122, 446.

36. PFEIFFER E. F., SCHÖFFLING K., SANDRITTER W., SCHRÖDER J., STEIGERWALD H., WOLF L. — Studien zur « Übertragung » der Masughi-Nephritis der Ratte. I. Die Übertragung durch kurzdauernde Parabiose. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1954, 124, 471.
37. PFEIFFER E. F., SANDRITTER W., SCHÖFFLING K., TRESER G., KURUS E., MENK W., HERMANN M. — Studien zur « Übertragung » der Masughi-Nephritis der Ratte. II. Die « Übertragung » durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1960, 132, 436.
38. PFEIFFER E. F., SANDRITTER W., MENK W., SCHÖFFLING K., KRAUS E., TRESER G. — Weitere Untersuchungen zur Übertragung der experimentellen Glomerulonephritis der Ratte mit Hilfe des Parabioseversuchs. *Klin. Wschr.*, 1959, 37, 525.
39. PFEIFFER E. F., DITSCHUNEIT H., OTTO I., SANDRITTER W., SCHULENBURG O. — Der immunologische Mechanismus der Übertragung von experimenteller Glomerulonephritis und Panophthalmitis mit Hilfe des Parabioseversuchs. *Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med.*, 1959, 65, 450.
40. PFEIFFER E. F., DITSCHUNEIT H., FEDERLIN K., MÖSLER I., OHEBSCHALON R., SANDRITTER W. — Immunoelktrophoretische und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der durch Parabiose übertragenen experimentellen Glomerulonephritis der Ratte. *Klin. Wschr.*, 1960, 38, 611.
41. PFEIFFER E. F. — Progr. IVth Intern. Congr. Allergol., New York, 15-20 oct. 1961. Abstr. N° 93.
42. PFEIFFER E. F., MERILL J. P. — Die Autoaggression in der Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. *Deutsch Med. Wschr.*, 1962, 87, 934-944.
43. PFEIFFER E. F. — Nachweis, Natur und klinische Bedeutung eines nephritisauslösenden Faktors bei Nierenerkrankungen. *Verh. Deutsch Ges. Inn. Med.*, 1962, 68, 413.
44. SANDRITTER W., KRAUS E., TRESER G., MENK W., SCHÖFFLING K., PFEIFFER E. F. — Studien zur « Übertragung » der Masughi-Nephritis der Ratte. III. Die « Übertragung » der chronischen Glomerulonephritis durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1960, 132, 453.
45. SANDRITTER W., PFEIFFER E. F. — Morphologische Beobachtungen zur Übertragung der akuten und chronischen Masughi-Nephritis der Ratte in Parabioseversuchen. *Verh. Deutsch. Ges. Pathol.*, 1959, 65, 213-218.
46. SMADEL J. E. — Experimental nephritis in rats induced by injections of antikidney serum : Preparation and immunological studies of nephrotoxin. *J. exp. Med.*, 1936, 64, 921 ; Pathological studies of the acute and chronic disease. *J. Exp. Med.*, 1937, 65, 541.
47. WAKSMAN B. H. — Allergic encephalomyelitis in rats and rabbits pretreated with nervous tissue. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1959, 18, 397-417.
48. WAKSMAN B. H. — Experimental allergic encephalomyelitis and the « auto-allergic » diseases. *Int. Arch. Allergy*, 1959, 14, Suppl. 1-87.
49. WAKSMAN B. H. — Delayed hypersensitive reactions : a growing class of immunologic phenomena. *J. Allergy*, 1960, 31, 468-475.
50. WARWICK W. J., PAGE A., GOOD R. A. — Passive transfer with circulating leukocytes of delayed hypersensitivity to cat scratch antigen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, 93, 253.
51. Experimental « allergic » encephalomyelitis and its relation to other diseases of man and animals. Symposium sponsored by Advisory Council, Nat. Inst. Neurol. Dis. Blind., Bethesda, oct. 19-20, 1957, Ch. C. Thomas, Springfield, 1959.

